

Eesti Arst 2002; 81 (4): 241–245

Alzheimeri tõve etiopatogeneesi mitmetahuline mehhanism ja ravi võimalikud strateegiad

Ello Karelson, Mihkel Zilmer – TÜ biokeemia instituut

Alzheimeri tõbi, etiopatogenees, oksüdatiivne stress, ravi strateegiad, antioksidandid

Alzheimeri tõbi (AT) on sajand tagasi esmakordselt kirjeldatud progresseeruv neurodegeneratiivne haigus (1). Olles surma põhjustavate haiguste nimistus 4. kohal, ulatub AT esinemissagedus maailmas 20 miljonini. AT all kannatab enam kui 10% alla 65aastastest ja enam kui 25% 75–85aastastest inimestest (2). Viimaste aastakümnete teadussaavutused on märkimisväärselt süvendanud teadmisi mitmefaktorilise AT etiopatogeneesi mehhanismide ja efektiivsete ravivõimaluste kohta. Artiklis on analüüsitud seniseid andmeid ning tehtud uusi ettepanekuid looduslike ja sünteetiliste antioksidantide kasutamise kohta AT praktiliste ravimenetluste komponentidena.

Alzheimeri tõve etiopatogeneesi mitmetahulisus

AT enam kui 20 hüpoteetilise etiopatogeneesi mehhanismi seas on nüüdisajal enam aktsepteeritavad haiguse autosoom-dominantne pärilikkus, ajukoe oksüdatiivne stress ning gliaalsed põletikureaktsioonid. Vanus, ajutraumad, sugu ja mitmed väliskeskonna tegurid, k.a toitumistavad, suurendavad oluliselt AT riski ja kiirendavad haiguse erinevate fenotüüpide väljakujunemist (3).

AT autosoom-dominantne pärilikkus

Molekulaargeneetilised uuringud on tõestanud vähemalt 4 geeni olemasolu, mille mutatsioonid suurendavad AT riski: amüloidi prekursorvalgu (APP) geen 21. kromosoomil, preseniliin-1 (PS-1), preseniliin-2 (PS-2) ja apolipoproteiin E (apoE) geen vastavalt 14., 1. ja 19. kromosoomil (4, 5). APP, PS-1 ja PS-2 geenide mutatsioonid võivad põhjustada varajase perekondliku AT (FAT) kliiniliselt ja histopatoloogiliselt erinevaid vorme, mis manifesteeruvad juba 55. eluaastal või isegi varem. Kuigi FAT fenotüüpide täpsed molekulaarmehhanismid ei ole lõplikult selgitatud, on teada, et mutatsioonid APP, PS-1 ja PS-2 geenis häirivad APP normaalset translatsioonijärgset endoproteolüütilist lõhestumist β - ja γ -sekretaasiga. Selle tulemusena vabaneb tavapärasest enam 39/40-aminohappelist amüloid- β peptiidi ($A\beta_{39/40}$), eriti palju aga selle pikenenud vorme - $A\beta_{42}$ ja $A\beta_{43}$. Viimaseid

vabaneb ka nn sporaadilise AT (SAT) puhul, kui geenmutatsioonid (v.a apoE4 kodeeriva apoE4 alleeli mutatsioon) ei ole leitavad (5). $A\beta$ pikenenud vormide vesilahustuvus on tunduvalt väiksem, amüloidfibrillide ning struktuuritu β -amüloidi moodustamisvõime aga tunduvalt suurem kui $A\beta$ lühematel vormidel, mis loob eeltingimused AT-spetsiifiliste histopatoloogiliste struktuuride, seniilsete (neuriitiliste) amüloidnaastude ja neurofibrillaarsete kämpude tekkele aju parenhüümis ning amüloid-angiopaatiala aju vaskulaarses süsteemis (4, 6).

Ekstenstiivne kestev oksüdatiivne stress kui AT patogeneesi tsentraalne mehhanism

AT patogeneesi neurokeemilised uuringud on näidanud, et $A\beta$ -peptiidide autoagregatsioon ja neurotoksilisus sõltuvad olulisel määral nende pro-oksüdantsest aktiivsusest, s.o võimest genereerida hapniku reaktiivseid osakesi ja oksüdatiivset stressi (7). Postuleeritakse, et enam kahjustuvates ajuregioonides interakteeruvad agregeerunud $A\beta$ -peptiidid neuronaalsete membraanide AGE (*advanced glycation end products*) retseptoritega (RAGE). See viib membraansete fosfolipiidide polüküllastamata rasvhapete (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) ülemäärase peroksidatsioonini (8). Protsessis vabaneb rohkesti küllastamata aldehüüde, millest reaktiivsemad on 2-propenaal (akroleiin) ja 4-hüroksü-2-transnenaal (HNE). Nii akroleiin kui HNE on võimelised esile

kutsuma neuronite transmembraansete ja tsütoskeleti valkude struktuur-funktsionaalseid kahjustusi. Suhteliselt kergesti peroksüdeeruvast arahhidoonhapest ja dokosoheksaeenhappest võivad paralleelselt moodustuda ka isoprostaanid ja neuroprostaanid, mille tase AT haigete tserebrospinaalses vedelikus korreleerub ajukoe neurodegenratsiooni ulatusega (9).

Agregeerunud A β -peptiidide poolt indutseeritud liigsed vabad radikaalid ja lipiidide peroksüdatsiooni reaktiivsed vaheproduktid võivad esile kutsuda ka ajuvalkude oksümodifikatsiooni, mis peamiselt seisneb valkude aminohappe-jääkide oksüdeerimises vastavateks karbonüülderivaatideks. Lõpptulemusena võivad oluliselt kahjustada aju ülitähtsate transportvalkude (nt ionopumpade, glükoosi ja glutamaadi transporterite), ensüümide (nt kreatiinkinaasi ja glutamiinsüntetaasi) ja tsütoskeleti valkude (nt tau-valgu) spetsiifilised funktsioonid (7, 10). On näidatud, et valgukarbonüülide sisalduse kasv AT ajukoes korreleerub otseselt AT histopatoloogilise levikuga ning et seda saab aeglustada antioksidantidega (11).

Ülemäärane oksüdatiivne stress AT enam kahjustatud ajupiirkondades võib viia ka neuronaalse DNA oksükahjustuseni, mille tulemusel moodustub rohkelt 8-hüdroksü-2'-deoksüguanosini (8-OHdG) peamiselt mitokondriaalse DNA, vähemal määral ka nukleaarse DNA osavõtul (12). Oletatakse, et DNA reparatsioonivõime AT ajukoes on oluliselt halvenenud, mistõttu 8-OHdG võib püsivalt kahjustada DNA funktsionaalset aktiivsust (replikatsiooni, transkriptsiooni). On näidatud, et intaktse DNA 8-OHdG tase AT haigete ventrikulaarses tserebrospinaalvedelikus on oluliselt suurenenud võrreldes samaealiste ja -sooliste kontrollisikutega. Veelgi enam, intaktse ja vaba 8-OHdG suhe AT tserebrospinaalvedelikus võib kontrolliga võrreldes suureneda rohkem kui kolm korda (13), mistõttu seda parameetrit on eriti soovitatud kasutada AT diagnostilise markerina.

Tulenevalt viimase aja uuringutest võib inimese apoE alleelide (apoE2, apoE3 või apoE4) aktiivsus oluliselt mõjustada A β -peptiidide poolt indutseeritavat biomolekulide oksükahjustust. Näiteks on tõestatud, et ApoE4 poolt üle-ekspressseeritava

apoE4 hulk AT puhul korreleerub otseselt oksüdatiivse stressi sügavuse, histopatoloogiliste struktuuride väljakujunemise ja isegi haigestujate keskmise vanusega (14).

Mikroglia aktivatsioon ja põletikulised protsessid

AT patogeneetilise kaskaadi oluliseks mehhanismiks on mikro- ja astroglia aktivatsioon ning lokaalsed põletikulised protsessid koos komplemendisüsteemi aktiveerumisega (15). AT haigete lahingul saadud ajukoe immunohistokeemilised uurimised on näidanud põletikumediaatorite, sh interleukiinide, tumori nekroosi faktor α jt tsütokiinide suhteliselt suurt kontsentratsiooni seniilsete naastude ja neurofibrillaarsete kämpude vahetus ümbruses (16). Arvatakse, et gliiarakkude põletikuline vastus histopatoloogiliste struktuuride tekkele on üks olulisemaid neuronite degeneratsiooni mehhanisme AT puhul (17). Alternatiivne hüpotees postuleerib siiski, et lokaalne põletikureaktsioon kiirendab oluliselt APP degradatsiooni ja neurotoksiliste A β -peptiidide vabanemist, viies naastude/kämpude tekkeni ja nende progresseeruva kuhjumiseni. Viimati mainitud protsessid kiirendavad omakorda põletikureaktsiooni ja seeläbi realiseerub katkematu autodestruktiivne AT progresseerumine (17). Viimase aja arvamuste kohaselt on põletikureaktsioon ja ekstensiivne oksüdatiivne stress teineteist vastastikku mõjustavad AT patogeneesi mehhanismid. Nende aktiivsus ja ka vastavate biomarkerite tase võib haiguse arengu ühes või teises etapis olla suhteliselt erinev, millest lähtudes soovitatakse korrigeerida patogeneetilise ravi taktikat (16, 17). Põletikumarkerite märkimisväärne vähenemine AT terminaalstaadiumis samal ajal toimuva oksükahjustuse parameetrite kasvuga eeldab kestva antioksidantravi aeglustamaks staadiumi väljakujunemist ja/või kulgu.

AT kompleksse ravi võimalikud strateegiad

AT mitmetahuline etiopatogenees eeldab haiguse kompleksset süsteemset ravi. Kliinilised testid AT patsientidel ning uurimised loomudelitel ja rakukultuuridel lubavad eelistada alljärgnevat patogeneetilise ravi taktikaid:

1. Immunoloogiliste meetoditega (sh vaktsiinidega) takistatakse amüloidfibrillide moodustumist A β -peptiididest ja seeläbi β -amüloidi ladestumist ning AT-spetsiifiliste histopatoloogiliste struktuuride formeerumist. Meetodite juurutamiseks on disainitud ja praegu aprobeerimisel *Alzheimer's vaccine* (AN-1792) ning *Alzhemed* (NC-531). Seni teadaolevatel andmetel kumbki vaktsiinidest ebasoovitavaid kõrvaltoimeid ei põhjusta ja seetõttu sobivad need igati raviotstarbeliseks kasutamiseks AT puhul.

2. APP proteolüütilises lõustumises ja neurotoksiliste A β -peptiidide vabanemises osalevate ensüümide (β - ja γ -sekretaas) aktiivsust pärstakse. Sellise toime mehhanismiga ravimite otsingud on viinud g-sekretaasi (presenilinaasi) inhibiitori pepstaatin A leidmisele, mis on patenteeritud ja kliiniliste katsetuste esimeses järgus. Nimetatud inhibiitori analoogide otsing ja skriining on välja selgitanud veel kaks samalaadse toime mehhanismiga ühendit (18).

3. Reaktiivsete osakeste liigteket ja sügavat kestat oksüdatiivset stressi takistatakse/välditakse looduslike ja sünteetiliste antioksidantidega. Antioksidantse toimega AT ravivahenditest on seni positiivset tulemust andnud E-vitamiini (D- α -tokoferool) suuremad annused, teatud patsientidel ka *Ginkgo biloba* (ginkopuu lehtede flavonoididerikas ekstrakt) ja monooksüdaasi inhibiitor selegeliin hüdrokloriid (eldeprüül) (19). Viimase aja uuringud lubavad oletada, et AT teket ja progresseerumist on võimalik edasi lükata/aeglustada mitmete looduslike ja sünteetiliste antioksidantide kombineeritud manustamisega. Eristähelepanu vääriavad raviskeemid, mis võimaldavad vähendada homotsüsteiini taset (hüperhomotsüsteineemia on oksüdatiivse stressi kaudu tugevalt neurodegeneratiivne) ja tõstavad rakusisese taandatud glutatiooni (neuroprotektor) taset. Arvestada tuleks ka östrogeenide, fütoöstrogeenide ja paljude bioflavonoidide neuroprotektiivset/antioksidantset aktiivsust. AT kulu mõjutamisel peaks olema oluline roll ka raua jt raskemetallide kelaatoritel (deferrioksamiin), mis takistavad/väldivad reaktiivsete pro-oksüdantide, eriti hapniku vabade radikaalide teket ajukoos. Tuleks arvestada ka antioksidantsete ensüümide (superoksiidi dismutaas, glutatiooni peroksidaas jt) ravimivormide perspektiivse kasutamise. Lisaks eeltoodule peaks

aitama aeglustada AT progresseerumist ka antioksidantiderikas (bioflavonoidid) ja rasvavaene eridieet (oleinhapperikas, lühikese ja keskmise ahelaga rasvhapete rikas jne). Toonitagem aga seda, et oksüdatiivse stressi vähendamisel põhinev ravistrateegia saab olla edukas vaid süsteemsetel teadmistel baseeraval tegevusel **oksüdatiivse stressi fenotüüpsel indiviididel**. Viimane tuleb aga enne sedastada. Selle põhimõtte mitteteadmine ja mitteamestamine on üks peamistest põhjustest, mida pole silmas peetud mõneski teadustöös, kus on kiirustatud antioksidantsete faktorite efektiivsust maha tegema.

4. Ajukoe põletikulist reaktsiooni takistatakse mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (NSAID) vältimaks AT teket ja aeglustamaks progressiooni. NSAID-ravimite on AT puhul enam toimivateks osutunud tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid tselekoksiib (Celebrex) ja rofekoksiib (Vioxx). Lisaks on AT raviskeemidesse lülitatud või lülitamisel idebenoon (Lucebanol), naprokseen (Naprosyn), ibuprofeen jt mittesteroidse struktuuriga põletikuvastased ained.

5. Haigussümptomite korrigeerimiseks tuleb kolinergilist süsteemi stimuleerida kas kolinergiliste agonistide (nt arekoliin, ksanomeliin) ja atsetüülkoliini prekursorite (atsetüülkarnitiin) või koliinesteraasi inhibiitoritega (füstostigmiin, metrifonaat hupertsiiin A).

Kokkuvõte Alzheimeri tõve (AT) enam kui 20 hüpoteetilise etiopatogeneesimehhanismi seas on enam aktsepteeritavad haiguse autosoom-dominantne risk, närvirakkude kestat sügav oksüdatiivne stress ning gliaalsed põletikureaktsioonid. AT patogeneesi tsentraalseks mehhanismiks on ajukoe ekstensiivne oksüdatiivne stress, mille põhiliseks initsiaatoriks on neurotoksilised amüloid- β peptiidid. Ülemäärane lipiidide peroksüdatsioon ning valkude ja nukleiinhapete oksüdatsioon põhjustavad närvirakkude funktsiooni pöördumatu pidurdumise ja AT-spetsiifiliste histopatoloogiliste struktuuride katkematu tekke, mis lõppkokkuvõttes viivad progresseeruva neurodegeneratsioonini. Meie arvamuse kohaselt on AT puhul eriti efektiivsed need ravistrateegiad, mis takistavad oksüdatiivse stressi teket või vähendavad selle kahjustavaid tagajärgi.

Kirjandus

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeit Psy Gerichtliche Med* 1907; 64:146–8.
2. Katzman R. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: S1.
3. Fratiglioni L. Epidemiology of Alzheimer's disease. Issues of etiology and validity. *Acta Neurol Scand Suppl* 1993; 145:1–70.
4. Selkoe DJ. Amyloid β -protein and the genetics of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1996; 271:18295–98.
5. Saunders AM, Strittmater WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:1467–72.
6. Rhodin JA, Thomas T. A vascular connection to Alzheimer's disease. *Microcirculation* 2001; 8:207–20.
7. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends Mol Med* 2001; 7:548–54.
8. Yan SD, Chen X, Fu J et al. RAGE and amyloid β -peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996; 382:685–91.
9. Montine TJ, Markesbery WR, Morrow JD, Roberts LJ. Cerebrospinal fluid F2 isoprostane levels are increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 410–3.
10. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2001; 103:373–83.
11. Hensley K, Hall N, Subramaniam R, et al. Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* 1995; 65:2146–56.
12. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36:747–51.
13. Lovell MA, Markesbery WR. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer's disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 2001; 58:392–6.
14. Lauderback CM, Kanski J, Hackett JM, Maeda N, Kinney MS, Butterfield DA. Apolipoprotein E modulates Alzheimer's A β (1–42)-induced oxidative damage to synaptosomes in an allele-specific manner. *Brain Res* 2002; 924:90–7.
15. Eikelenboom P, Zhan SS, vanGool WA, Alsop D. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 447–50.
16. Praticò D, Trojanowski JQ. Inflammatory hypothesis: novel mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration and new therapeutic targets? *Neurobiol Aging* 2000; 21:441–3.
17. Neuroinflammation Working Group. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21:383–421.
18. Campbell WA, Iskandar MK, Reed ML, Xia W. Endoproteolysis of presenilin in vitro: [?] inhibition by gamma-secretase inhibitors. *Biochemistry* 2002; 41:3372–9.
19. Pitchumoni SS, Doraiswamy PM. Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1998; 12:1566–72.

Summary

Multifactorial etiopathogenetic mechanism and possible treatment strategies of Alzheimer's disease

Among more than 20 hypothetic etiopathogenetic mechanisms described for Alzheimer's disease (AD), the autosomal-dominant risk, neuronal oxidative stress and glial inflammatory response are the most widely recognised. Central feature in the pathogenesis of AD is severe extensive oxidative stress in the brain tissue initiated mainly by neurotoxic amyloid- β peptides. Excessive peroxidation of lipids and oxidation of proteins and nucleic acids lead to irreversible inhibition of neuronal functions and to uninterrupted formation of AD

histopathological hallmarks followed by progressive neurodegeneration. We suggest that the treatment strategies based on preventing of the generation of severe oxidative stress or on ameliorating of its harmful consequences will be particularly effective in AD. The paper reviews the published data and makes novel proposals on the use of natural and synthetic antioxidants as components of the treatment scheme of AD.

ellokar@ut.ee